

Rec'd PCT/PTO 15 OCT 2004
PCT/FR 03/01198

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE
WIPO PCT

CD 28 JUL 2003

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le

09 JUIL. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

DOCUMENT DE PRÉORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

Martine PLANCHE

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr



NATIONAL INSTITUTE
DE LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354-01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /260399

| | |
|------------------------------|------------------|
| REMISE DES PIÈCES | Réserve à l'INPI |
| DATE | 16 AVRIL 2002 |
| LEU | 75 INPI PARIS |
| N° D'ENREGISTREMENT | |
| NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI | 0204725 |
| DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE | 16 AVR. 2002 |
| PAR L'INPI | |

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE |
| François RICALENS RHODIA SERVICES Direction de la Propriété Industrielle 40, rue de la Haie-Coq 93306 AUBERVILLIERS CEDEX FRANCE |

Vos références pour ce dossier
(facultatif) R 02047

Confirmation d'un dépôt par télécopie N° attribué par l'INPI à la télécopie

| | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|--|
| 2 NATURE DE LA DEMANDE | Cochez l'une des 4 cases suivantes | | |
| Demande de brevet | <input checked="" type="checkbox"/> | | |
| Demande de certificat d'utilité | <input type="checkbox"/> | | |
| Demande divisionnaire | <input type="checkbox"/> | | |
| <i>Demande de brevet initiale</i> | N° | Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | |
| <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> | N° | Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | |
| Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> | <input type="checkbox"/> | Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | |
| 3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) | COMPOSES AMINES PORTEURS D'AU MOINS UN ALLYLE ET D'UN DIFLUOROMETHYLE ET PROCÉDÉ UTILE A LEUR SYNTHÈSE | | |

| | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE | | Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° |
| | | Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° |
| | | Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° |
| | | <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» |
| 5 DEMANDEUR | | <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» |
| Nom ou dénomination sociale | | RHODIA CHIMIE |
| Prénom | | |
| Forme juridique | | |
| N° SIREN | | 6 . 4 . 2 . 0 . 1 . 4 . 5 . 2 . 6 |
| Code APE-NAF | | |
| Adresse | Rue | 26, quai Alphonse Le Gallo |
| | Code postal et ville | 92512 BOULOGNE-BILLANCOURT DEDEX |
| Pays | | FRANCE |
| Nationalité | | Française |
| N° de téléphone (facultatif) | | |
| N° de télécopie (facultatif) | | |
| Adresse électronique (facultatif) | | |

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

| | |
|-------------------|------------------|
| REMISE DES PIÈCES | Réserve à l'INPI |
| 10 AVRIL 2002 | |
| DATE | |
| LIEU | 75 INPI PARIS |
| 0204725 | |

N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W /260899

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 6 MANDATAIRE | |
| Nom RICALENS | |
| Prénom François | |
| Cabinet ou Société RHODIA SERVICES Direction de la Propriété Industrielle | |
| N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel 11/02/1998 | |
| Adresse | Rue 40, rue de la Haie-Coq |
| | Code postal et ville 93306 AUBERVILLIERS CEDEX |
| N° de téléphone (facultatif) 01.53.56.54.17 | |
| N° de télécopie (facultatif) 01.53.56.54.10 | |
| Adresse électronique (facultatif) | |
| 7 INVENTEUR (S) | |
| Les inventeurs sont les demandeurs <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée | |
| 8 RAPPORT DE RECHERCHE | |
| Établissement immédiat ou établissement différé <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | |
| Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques | |
| Paiement échelonné de la redevance <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non | |
| 9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES | |
| Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence): | |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes | |
| 10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | |
|  François RICALENS | |
| VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI | |

Composés aminés porteurs d'au moins un allyle
et d'un difluorométhyle et procédé utile à leur synthèse

5 La présente invention vise des composés aminés porteurs d'au moins un allyle et d'un difluorométhyle, ainsi qu'un procédé utile à leur synthèse. La présente invention a, plus particulièrement, pour objet des composés qui sont susceptibles de se cycliser par métathèse et une technique originale d'allylation en α d'un groupe difluorométhyle et d'une amine.

10 Au cours des derniers lustres, de nouveaux composés fluorés sont apparus dans le domaine de la pharmacie et de l'agriculture. En particulier, se révèlent de plus en plus intéressants des dérivés qui sont à la fois difluorométhylés et comportent un hétérocycle azoté. Le plus souvent, les groupes difluorométhylène sont portés par le cycle tout en étant exocycliques.

15 A ce stade de la description, il convient de définir un terme qui sera utilisé par la suite dans la description ; il s'agit du terme métathèse. Ce terme est connu dans la linguistique, et ce, depuis la plus haute antiquité pour désigner le changement de place d'une lettre, d'une syllabe au sein d'un mot ou d'un groupe de mots, en général d'un mot ; cette métathèse est qualifiée d'*«inverse»*,
20 lorsqu'il y a échange entre une lettre, ou une syllabe d'un mot, avec une autre lettre, ou une autre syllabe du même mot. En langue française, un des exemples le plus couramment cité comme métathèse est le "réglisse" qui vient du grec glucurrhiza (racine douce), avec échange de place du phonème "gl" avec le phonème "rh".

25 Dans la suite du texte, le terme métathèse désignera un phénomène relativement éloigné de la notion linguistique ; ce terme désignera le remplacement de deux insaturations par une autre insaturation, avec éjection d'une molécule insaturée correspondant à la partie éjectée. Les deux insaturations peuvent appartenir à une ou deux molécules.

30 Dans le domaine, objet de la présente invention, quelques métathèses intramoléculaires ont été mises en évidence dans le cas particulier où l'on a soumis des acides aminés, ou plutôt leurs esters porteurs de deux insaturations, à des sels de Grubbs. Les fonctions acides auxquelles il est fait référence sont des fonctions acides oxygénées telles que les fonctions carboxyliques, les
35 fonctions phosphoriques ou phosphoniques, fonctions qui ont un fort pouvoir électroattracteur, notamment par effet mésomère.

On pourra, en particulier sur ces métathèses cyclisantes, se référer aux articles de B. Mohr, D.M. Lynn, F.H. Grubbs, Organometallics 1996, 15, 4317 ; à

P. Schwab, R.H. Grubbs, J.W. Ziller, J. Am. Chem. So. 1996, 118, 100. On peut également se référer à A. Furstner, M. Picquet, C. Bruneau, P.H. Dix-neuf, Chem. Commun. 1998, 1315.

Un des buts de la présente invention est de fournir des composés comportant deux insaturations, une fonction amine comportant en position β un groupe difluorométhyle et ne comportant pas les fonctions acides (éventuellement sous forme ester) spécifiées ci-dessus et, notamment, ne comportant pas de fonctions phosphonates ou de fonctions carboxylates en position β de la fonction amine.

Un autre but de la présente invention est de fournir des composés du type ci-dessus qui soient susceptibles d'être cyclisés par métathèse intramoléculaire.

Des composés de ce type sont très difficiles à obtenir. En effet, le groupe difluorométhylène a en général tendance à modifier la réactivité des fonctions dont il est proche, ce qui rend le problème plus difficile à résoudre d'autant que son influence est quelque peu erratique.

C'est pourquoi, un des buts de la présente invention est de fournir des composés comportant au moins un carbone porteur :

- d'une fonction amine ;
- d'un groupe difluorométhylène

et non porteur d'une fonction acide oxygénée, estérifiée ou non.

Un autre but de la présente invention est de fournir un composé du type précédent, caractérisé par le fait qu'il est susceptible de se cycliser sous l'action des complexes de Grubbs.

Un autre but de la présente invention est de fournir un procédé susceptible d'obtenir un composé du type précédent, en utilisant une étape de greffage d'un groupe allylique sur un carbone porteur d'un azote trivalent et d'un groupe difluorométhylène.

Un autre but de la présente invention est un procédé qui permette de greffer un groupe allylé sur une imine porteuse sur son carbone d'un groupe difluorométhylé (aldimine ou cétimine), l'imine ne portant pas de fonction phosphonée ou carboxylée, de même ne comportant pas de fonction électroattractrice acide oxygénée.

Ces buts, et d'autres qui apparaîtront par la suite, sont atteints au moyen de composés comportant au moins un carbone porteur :

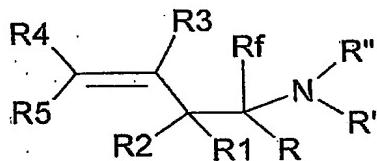
- d'une fonction amine ;
 - d'un radical allyle ou propargyle ;
 - d'un groupe difluorométhylène ;
- et

- d'un radical avantageusement choisi parmi ceux qui sont donneurs ou faiblement électroattracteurs ($\sigma_p \leq 0,20$), de préférence alcoyle (lato sensus), plus préférentiellement hydrogène ;
 caractérisés par le fait que la fonction amine porte un radical hydrocarboné
 5 avantageusement porteur d'une insaturation de nature éthylénique.

Ce dernier radical est avantageusement tel que ladite insaturation éthylénique se trouve en position allylique, ou homoallylique, par rapport à l'amine.

- Avantageusement, selon la présente invention, le composé ci-dessus
 10 présente la formule suivante :

Formule (I)



Dans cette formule

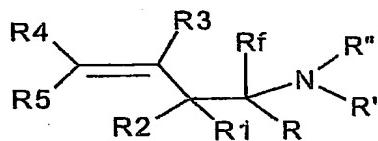
- R₁ représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un des radicaux spécifiques spécifiés ultérieurement ;
 - R₂ représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un radical aryle ;
 - R₃ représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné tel que alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un radical aryle, ou forme avec R₄ une double liaison supplémentaire pour transformer le radical allylique en radical propargylique ;
 - R₄ représente un hydrogène, ou un radical hydrocarboné, tel que aryle ou alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou, avec R₃, forme une double liaison supplémentaire, pour que la liaison éthylénique devienne acétylénique, permettant de passer d'un radical allylique à un radical propargylique ;
 - R₅ représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné tel qu'un radical aryle, ou un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ;
- R₅ peut être un groupe dit "Ar" tel que décrit dans le brevet publié sous le numéro EP 565 607 B, brevet intitulé groupe protecteur ;

- d'un radical avantageusement choisi parmi ceux qui sont donneurs ou faiblement électroattracteurs ($\sigma_p \leq 0,20$, avantageusement à 0,1), de préférence alcoyle (lato sensu), plus préférentiellement hydrogène ; caractérisés par le fait que la fonction amine porte un radical hydrocarboné 5 avantageusement porteur d'une insaturation de nature éthylénique.

Ce dernier radical est avantageusement tel que ladite insaturation éthylénique se trouve en position allylique, ou homoallylique, par rapport à l'amine.

- Avantageusement, selon la présente invention, le composé ci-dessus 10 présente la formule suivante :

Formule (I)



Dans cette formule :

- Rf représente un radical carboné porteur d'un groupe difluorométhylene assurant le lien avec le reste de la molécule, avantageusement d'au plus 15, de 15 préférence d'au plus 10 atomes de carbone ;
 - R₁ représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un des radicaux spécifiques spécifiés ultérieurement ;
 - R₂ représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de 20 préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un radical aryle ;
 - R₃ représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné tel que alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un radical aryle, ou forme avec R₄ une double liaison supplémentaire pour transformer le radical allylique en radical propargylique ;
 - R₄ représente un hydrogène, ou un radical hydrocarboné, tel que aryle ou 25 alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou, avec R₃, forme une double liaison supplémentaire, pour que la liaison éthylénique devienne acétylénique, permettant de passer d'un radical allylique à un radical propargylique ;
 - R₅ représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné tel qu'un radical aryle, 30 ou un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ;
- R₅ peut être un groupe dit "Ar" tel que décrit dans le brevet publié sous le numéro EP 565 607 B, brevet intitulé groupe protecteur ;

- R₅ et R₄ peuvent être des fractions dudit groupe "Ar" ci-dessus, de manière que R₅ et R₄ ainsi que le carbone qui les porte, forment un radical Ar tel que défini dans le brevet européen ci-dessus ;
- 5 l'un des R₁, R₂, R₄, R₃ et R₅ pouvant être, en outre, choisi parmi les fonctions trivalentes, nitriles ou acides, éventuellement et de préférence, sous forme estérifiée.

Le terme "alcoyle", y compris aralcoyle, est pris dans son sens étymologique d'un alcool dont on a enlevé la fonction OH ; ainsi, un alcoyle est un radical carboné en général hydrocarboné où la fonction restée libre est portée par un carbone d'hybridation SP3, ledit carbone SP3 étant lui-même relié uniquement à des atomes d'hydrogène ou de carbone.

10 Il est préférable qu'au moins 2, avantageusement 3, de préférence 4, des radicaux R₁ à R₅ soient d'au plus 5, avantageusement d'au plus 3 de carbone ; toutefois, au moins l'un des radicaux R₁ à R₅ peut être tel que le radical allylique 15 corresponde à celui d'un alcool lourd, par exemple de série aromatique, de série terpénique, ou de série stéroïdique.

Ainsi, un radical et au plus 3 radicaux R₁ à R₅ peuvent être des radicaux aryle, des radicaux mono- ou polycycliques, condensés ou non, homo- ou hétérocycliques.

20 Il est préférable que R₁ et R₂ soient aussi peu volumineux que possible, si l'on désire que la synthèse en soit facile. Ainsi, il est préférable que R₁ et R₂ soient tels que l'un des 2 au moins soit hydrogène et que l'autre soit méthyle ou hydrogène.

25 Comme on le verra par la suite dans le procédé de synthèse, il est intéressant que le radical R₃ soit différent de carboxyliques, notamment d'esters carboxyliques, pour éviter des cyclisations intempestives au cours de la synthèse.

30 Le radical allylique formé par R₁ à R₅ ainsi que par les atomes de carbone qui les portent, sont avantageusement palindromes de manière que le résultat d'une synthèse de nature allylique qui donne les mêmes résultats que la substitution soit de nature SN ou nature SN'.

35 Le radical R est un radical ou un groupe donneur ou peu électroattracteur ; cela peut être défini en indiquant qu'avantageusement σ_p est au plus égal à 0,2. En général, R est choisi parmi les alcoyles, l'hydrogène et les aryles. R est avantageusement l'hydrogène, R' peut être un hydrogène, un groupe protecteur, un aryle ou un alcoyle, y compris aralcoyle. Parmi les groupes protecteurs, il convient de citer les groupes protecteurs connus lors de la synthèse des acides aminés pour les fonctions amines, en particulier les groupes dont la liaison

- R_5 et R_4 peuvent être des fractions dudit groupe "Ar" ci-dessus, de manière que R_5 et R_4 ainsi que le carbone qui les porte, forment un radical Ar tel que défini dans le brevet européen ci-dessus ;

5 l'un des R_1 , R_2 , R_4 , R_3 et R_5 pouvant être, en outre, choisi parmi les fonctions trivalentes, nitriles ou acides, éventuellement et de préférence, sous forme estérifiée.

Le terme "alcoyle", y compris aralcoyle, est pris dans son sens étymologique d'un alcool dont on a enlevé la fonction OH ; ainsi, un alcoyle est un radical carboné en général hydrocarboné où la fonction restée libre est portée par un carbone d'hybridation sp^3 , ledit carbone sp^3 étant lui-même relié uniquement à des atomes d'hydrogène ou de carbone.

Il est préférable qu'au moins 2, avantageusement 3, de préférence 4, des radicaux R_1 à R_5 soient d'au plus 5, avantageusement d'au plus 3 de carbone ; toutefois, au moins l'un des radicaux R_1 à R_5 peut être tel que le radical allylique correspondre à celui d'un alcool lourd, par exemple de série aromatique, de série terpénique, ou de série stéroïdique.

Ainsi, un radical et au plus 3 radicaux R_1 à R_5 peuvent être des radicaux aryle, des radicaux mono- ou polycycliques, condensés ou non, homo- ou hétérocycliques.

20 Il est préférable que R_1 et R_2 soient aussi peu volumineux que possible, si l'on désire que la synthèse en soit facile. Ainsi, il est préférable que R_1 et R_2 soient tels que l'un des 2 au moins soit hydrogène et que l'autre soit méthyle ou hydrogène.

25 Comme on le verra par la suite dans le procédé de synthèse, il est intéressant que le radical R_3 soit différent de carboxyliques, notamment d'esters carboxyliques, pour éviter des cyclisations intempestives au cours de la synthèse.

30 Le radical allylique formé par R_1 à R_5 ainsi que par les atomes de carbone qui les portent, sont avantageusement palindromes de manière que le résultat d'une synthèse de nature allylique qui donne les mêmes résultats que la substitution soit de nature SN ou nature SN'.

Le radical R est un radical ou un groupe donneur ou peu électroattracteur ; cela peut être défini en indiquant qu'avantageusement σ_p est au plus égal à 0,2. En général, R est choisi parmi les alcoyles, l'hydrogène et les aryles. R est 35 avantageusement l'hydrogène, R' peut être un hydrogène, un groupe protecteur, un aryle ou un alcoyle, y compris aralcoyle. Parmi les groupes protecteurs, il convient de citer les groupes protecteurs connus lors de la synthèse des acides aminés pour les fonctions amines, en particulier les groupes dont la liaison

ouverte est portée par un carbone en position allylique, benzylique ou propargylique.

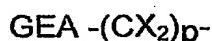
R" est un radical allylique, un hydrogène ou un cation métallique, ou une fraction de cations métalliques, lorsque le métal est polyvalent comme cela est préféré.

Le nombre de carbones des composés selon la présente invention est avantageusement au plus de 30, de préférence au plus de 20.

Selon la présente invention, dans la mesure où elle vise les composés selon la présente invention, et seulement les composés, il est préférable que l'un au moins des R' et des R" soit porteur d'une fonction, ou plus exactement d'une insaturation de nature éthylénique en position allylique ou homio-allylique, de préférence allylique.

L'autre des R', R" est en général un groupe protecteur. Il est à noter que les radicaux allyliques peuvent être des groupes protecteurs des fonctions amines. Il convient également de noter que le groupe R peut être un alcoyle spécifique, à savoir un allyle. En particulier, selon la présente invention, il a été possible en faisant réagir un dérivé de formule II, où R est un halogène et où R' et Rf ont l'une des valeurs spécifiées ci-dessus, en particulier quand R' est un radical protecteur, avantageusement de nature benzylique, avec 2 équivalents de composés allyliques tels que les halogénures d'allyle, on peut obtenir un dérivé comportant 2 radicaux allyliques, sur le carbone porteur à la fois du radical Rf et de la fonction amine.

Avantageusement le groupe Rf répond à la formule ci-après :



où :

- les X, semblables ou différents, représentent un chlore, un fluor ou un radical de formule $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$, avec n entier au plus égal à 5, de préférence à 2, avec la condition qu'au moins un des X soit fluor, fluor avantageusement porté par le carbone porteur de la liaison ouverte ;

- p représente un entier au plus égal à 2 ;

- GEA représente un groupe électroattracteur (c'est-à-dire sigma p supérieur à zéro, avantageusement à 0,1, de préférence à 0,2) dont les éventuelles fonctions sont inertes dans les conditions de la réaction, avantageusement fluor ou un reste perfluoré de formule $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$, avec n entier au plus égal à 8, avantageusement à 5 ;

le nombre total de carbones de Rf étant avantageusement compris entre 1 et 15, de préférence entre 1 et 10.

ouverte est portée par un carbone en position allylique, benzylique ou propargylique.

R" est un radical allylique ou homoallylique, un hydrogène ou un cation métallique, ou une fraction de cations métalliques, lorsque le métal est

5 polyvalent comme cela est préféré.

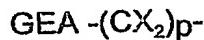
Pour l'utilisation en métathèse cyclisante il est préférable qu'un seul des R' et R", soit un radical homoallylique ou allylique.

Le nombre de carbones des composés selon la présente invention est avantageusement au plus de 30, de préférence au plus de 20.

10 Selon la présente invention, dans la mesure où elle vise les composés selon la présente invention, et seulement les composés, il est préférable que l'un au moins des R' et des R" soit porteur d'une fonction, ou plus exactement d'une insaturation de nature éthylénique en position allylique ou homo-allylique, de préférence allylique.

15 L'autre des R', R" est en général un groupe protecteur. Il est à noter que les radicaux allyliques peuvent être des groupes protecteurs des fonctions amines. Il convient également de noter que le groupe R peut être un alcoyle spécifique, à savoir un allyle. En particulier, selon la présente invention, il a été possible en faisant réagir un dérivé de formule II, où R est un halogène et où R' et Rf ont l'une des valeurs spécifiées ci-dessus, en particulier quand R' est un radical protecteur, avantageusement de nature benzylique, avec 2 équivalents de composés allyliques tels que les halogénures d'allyle, on peut obtenir un dérivé comportant 2 radicaux allyliques, sur le carbone porteur à la fois du radical Rf et de la fonction amine.

20 25 Avantageusement le groupe R_f, qui comporte avantageusement entre 1 et 10, plus préférentiellement de 1 à 4 atomes de carbone ; répond à la formule ci-après :



où :

30 - les X, semblables ou différents, représentent un chlore, un fluor ou un radical de formule C_nF_{2n+1}, avec n entier au plus égal à 5, de préférence à 2, avec la condition qu'au moins un des X soit fluor, fluor avantageusement porté par le carbone porteur de la liaison ouverte ;

- p représente un entier au plus égal à 2 ;

35 - GEA représente un groupe électroattracteur (c'est-à-dire sigma p supérieur à zéro, avantageusement à 0,1, de préférence à 0,2) dont les éventuelles fonctions sont inertes dans les conditions de la réaction, avantageusement

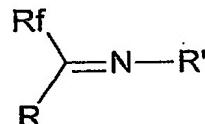
Il est souhaitable que la moitié, avantageusement les ¾ (arrondi au nombre supérieur si la fraction ne tombe pas juste), de préférence la totalité, des X soit des fluors ou des « C_nF_{2n+1} », de préférence des fluors.

Le Rf est le plus souvent perfluoroéthyle, difluorométhyle,
5 chlorodifluorométhyle et surtout trifluorométhyle.

Comme cela a été indiqué précédemment, un autre but de la présente invention est de fournir des procédés comportant des étapes clés permettant d'obtenir notamment des composés selon la présente invention.

Ce but est atteint par procédé d'allylation d'une cétimine ou d'une aldimine liée directement à au moins un chaînon perfluorométhylène(-CF₂)- à l'action, ou d'un pseudohalogénure allylique, en présence d'un métal élémentaire dont la forme oxydée ne présente avantageusement qu'une valence stable dans le milieu, métal au moins aussi réducteur que l'hydrogène, en d'autres termes, que le potentiel redox ($M^{n+} + n e^- \leftrightarrow M^0$) est au plus égal à 0 Volt par rapport à 15 l'électrode à l'hydrogène, avantageusement au plus égal à celui du zinc.

La cétimine ou l'aldimine répond avantageusement à la formule II ci-après :



formule dans laquelle les radicaux Rf, R et R' sont choisis parmi les valeurs spécifiées ci-dessus.

La valeur halogénure de R ne présente un intérêt que lorsque l'on désire 20 obtenir un dérivé diallylé sur le carbone porteur de l'amine future et du radical Rf.

Selon la présente invention, il est possible d'utiliser des dérivés organométalliques préalablement synthétisés et ne mettre en contact le dérivé organométallique allylique avec l'imine que dans un second temps.

Ainsi, selon ce mode opératoire, la présente invention vise un procédé 25 dans lequel on prépare un organométallique par action d'un halogénure d'allyle sur un élément à l'état métallique adéquat.

Les métaux adéquats pour cette opération sont les métaux qui possèdent un potentiel redox suffisamment réducteur pour passer d'un halogénure d'allyle à un organométallique.

Il est préférable d'utiliser des métaux ne possédant qu'un seul état de 30 valence stable dans le milieu considéré (en dehors de l'état métallique bien entendu). On peut en particulier citer le magnésium, le zinc, le nickel, le cobalt, l'indium, voire le lithium. Toutefois, il convient de signaler que les alcalins ne donnent pas toujours des résultats satisfaisants.

fluor ou un reste perfluoré de formule C_nF_{2n+1} , avec n entier au plus égal à 8, avantageusement à 5 ;

le nombre total de carbones de Rf étant avantageusement compris entre 1 et 15, de préférence entre 1 et 10.

- 5 Il est souhaitable que la moitié, avantageusement les $\frac{3}{4}$ (arrondi au nombre supérieur si la fraction ne tombe pas juste), de préférence la totalité, des X soit des fluors ou des « C_nF_{2n+1} », de préférence des fluors.

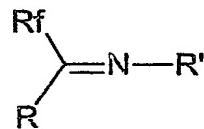
- Selon une de mise en œuvre de la présente invention, le radical Rf doit être compris sensu stricto, c'est-à-dire qu'il répond à la formule $C_v F_{2v+1}$, où v est un 10 entier variant de 1 à 10, avantageusement d'au plus 4, le plus souvent d'au plus 2.

Le Rf est le plus souvent perfluoroéthyle, difluorométhyle, chlorodifluorométhyle et surtout trifluorométhyle.

- 15 Comme cela a été indiqué précédemment, un autre but de la présente invention est de fournir des procédés comportant des étapes clés permettant d'obtenir notamment des composés selon la présente invention.

- Ce but est atteint par procédé d'allylation d'une cétimine ou d'une aldimine liée directement à au moins un chaînon perfluorométhylène(-CF₂)- à l'action d'un halogénure ou d'un pseudohalogénure allylique, en présence d'un métal élémentaire dont la forme oxydée ne présente avantageusement qu'une valence stable dans le milieu, métal au moins aussi réducteur que l'hydrogène, en d'autres termes, que le potentiel redox ($M^{n+} + n e^- \leftrightarrow M^0$) est au plus égal à 0 Volt par rapport à l'électrode à l'hydrogène, avantageusement au plus égal à celui du zinc.

- 25 La cétimine ou l'aldimine répond avantageusement à la formule II ci-après :



- formule dans laquelle les radicaux Rf, R et R' sont choisis parmi les valeurs spécifiées ci-dessus, avec en outre la possibilité que R soit choisi parmi les halogènes. Mais cette valeur halogénure de R ne présente un intérêt que lorsque l'on désire obtenir un dérivé diallylé sur le carbone porteur de l'amine future et du radical Rf.

Selon la présente invention, il est possible d'utiliser des dérivés organométalliques préalablement synthétisés et ne mettre en contact le dérivé organométallique allylique avec l'imine que dans un second temps.

En effet, la réaction semble favorisée lorsque l'amidure correspondant au produit de la réaction, est relativement peu dissocié, ce qui explique qu'il n'y a pas de compétition entre la première allylation et une N-allylation du dérivé métallique issu de la première condensation.

5 Le métal préféré est le zinc.

Toutefois, selon la présente invention, un mode opératoire différent est préféré, car susceptible de marcher plus fréquemment. Il s'agit de mettre simultanément les trois réactifs, à savoir l'imine, l'halogénure d'allyle et le métal : il s'agit d'une technique qualifiée de méthode Barbier.

10 Selon cette méthode, il est possible de mélanger les deux premiers réactifs et de n'ajouter qu'ensuite le métal mais en fait, le plus souvent, on peut utiliser les réactifs simultanément, le métal ne réagissant pas immédiatement avec les autres constituants du mélange réactionnel. En effet, soit la réaction est lente à démarrer, soit il est souhaitable d'ajouter un élément activateur du zinc, tel que
15 des traces d'iode ou de chlorure de silyle, pour activer la surface métallique. Une activation électrolytique peut également être menée à bien. Une activation préalable par HCl dilué est également possible.

Le mélange réactionnel peut avantageusement être rendu conducteur, par exemple en ajoutant des sels réputés bien dissociés du métal utilisé lors de
20 cette réaction d'allylation. En particulier, on peut utiliser du bromure de zinc.

Les solvants préférés sont les solvants aprotiques polaires connus dans la synthèse des organométalliques. Plus spécifiquement, il est préférable que ledit solvant aprotique polaire ait un moment dipolaire significatif. Ainsi, sa constante diélectrique relative ϵ (epsilon) est avantageusement au moins égale à environ 5, et avantageusement au plus égale à environ 50. Il est, en outre, préférable que les solvants polaires utilisés dans l'invention soient susceptibles de bien solvater les cations, ce qui peut être codifié par l'indice donneur D de ces solvants. Il est ainsi préférable que l'indice donneur D de ces solvants soit compris entre 10 et 30, avantageusement, entre 20 et 30.

30 Ledit indice donneur correspond au ΔH (variation d'enthalpie), exprimé en kilocalorie, de l'association dudit solvant aprotique polaire avec le pentachlorure d'antimoine. Plus précisément, on pourra se référer à l'ouvrage de Christian Reichardt "solvents and solvent effects in organic chemistry - VCH p. 19, 1988". On y trouve la définition de l'indice donneur ("donor number" en anglo-saxon) qui est défini comme le négatif ($-\Delta H$) de l'enthalpie (kilocalorie par mole) de l'interaction entre le solvant et le pentachlorure d'antimoine, dans une solution diluée de dichloroéthane.

Ainsi, selon ce mode opératoire, la présente invention vise un procédé dans lequel on prépare un organométallique par action d'un halogénure d'allyle sur un élément à l'état métallique adéquat.

Les métaux adéquats pour cette opération sont les métaux qui possèdent 5 un potentiel redox suffisamment réducteur pour passer d'un halogénure d'allyle à un organométallique.

Il est préférable d'utiliser des métaux ne possédant qu'un seul état de valence stable dans le milieu considéré (en dehors de l'état métallique bien entendu). On peut en particulier citer le magnésium, le zinc, le nickel, le cobalt, 10 l'indium, voire le lithium. Toutefois, il convient de signaler que les alcalins ne donnent pas toujours des résultats satisfaisants.

En effet, la réaction semble favorisée lorsque l'amidure correspondant au produit de la réaction, est relativement peu dissocié, ce qui explique qu'il n'y a pas de compétition entre la première allylation et une N-allylation du dérivé 15 métallique issu de la première condensation.

Le métal préféré est le zinc.

Toutefois, selon la présente invention, un mode opératoire différent est préféré, car susceptible de marcher plus fréquemment. Il s'agit de mettre simultanément les trois réactifs, à savoir l'imine, l'halogénure d'allyle et le métal : 20 il s'agit d'une technique qualifiée de méthode Barbier.

Selon cette méthode, il est possible de mélanger les deux premiers réactifs et de n'ajouter qu'ensuite le métal mais en fait, le plus souvent, on peut utiliser les réactifs simultanément, le métal ne réagissant pas immédiatement avec les autres constituants du mélange réactionnel. En effet, soit la réaction est lente à 25 démarrer, soit il est souhaitable d'ajouter un élément activateur du zinc, tel que des traces d'iode ou de chlorure de silyle, pour activer la surface métallique. Une activation électrolytique peut également être menée à bien. Une activation préalable par HCl dilué est également possible.

Le mélange réactionnel peut avantageusement être rendu conducteur, par 30 exemple en ajoutant des sels réputés bien dissociés du métal utilisé lors de cette réaction d'allylation. En particulier, on peut utiliser du bromure de zinc.

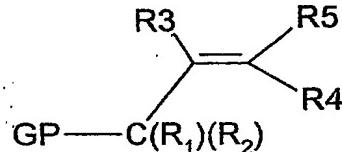
Les solvants préférés sont les solvants aprotiques polaires connus dans la synthèse des organométalliques. Plus spécifiquement, il est préférable que ledit solvant aprotique polaire ait un moment dipolaire significatif. Ainsi, sa constante diélectrique relative ϵ (epsilon) est avantageusement au moins égale à environ 5, et avantageusement au plus égale à environ 50. Il est, en outre, préférable que les solvants polaires utilisés dans l'invention soient susceptibles 35 de bien solvater les cations, ce qui peut être codifié par l'indice donneur D de

Les solvants particulièrement intéressants pour la réaction visée par la présente invention sont les solvants qui sont essentiellement des amides et, plus particulièrement des formamides, y compris les lactames et les dérivés de l'urée (l'urée est ici réputée un diamide de l'acide carbonique) et les éthers, et 5 notamment les éthers cycliques.

La réaction marche avec toutes les mises en forme métallique mais la forme de tournure marche mieux que les poudres qui elle-même marche mieux que les grenailles plutôt que sous forme de poudre.

Ces dernières peuvent toutefois être utilisées lorsque la réaction peut être 10 mise en œuvre par voie électrolytique.

Le dérivé allylé porteur partant qui est condensé avec l'imine, présente avantageusement la formule III ci-après :



GP représente le groupe partant, halogène, pseudohalogène, avantageusement 15 halogène, tel que chlore, de préférence brome ou iodé, plus préférentiellement brome. Les autres radicaux ont déjà été définis ci-dessus, ils ont les mêmes valeurs dans la formule III que dans les formules I et II précédentes.

Une mention particulière doit être faite lorsque le groupe R_3 est un carboxylate, notamment un carboxylate d'alcoyle (ester). En effet, dans ce cas, 20 la réaction doit être menée à basse température de manière à éviter une réaction parasite, à savoir la formation selon des voies mécanistiques qui ne sont pas complètement élucidées, à savoir la formation d'un lactame qui n'est autre qu'une pyrrolidone porteuse d'un groupe difluorométhylène en position α de l'azote de la fonction amide.

Un autre point à considérer est le choix du solvant. Pour éviter une 25 cyclisation intempestive telle que spécifiée ci-dessus, il est également possible de choisir un solvant plus donneur et donc solvatant mieux les cations.

Ainsi, en choisissant des solvants dont l'indice donneur est supérieur à 30 celui du THF (environ 20), il est possible de réaliser une réaction sans cyclisation parasite. Comme on le voit dans le tableau ci-après, les amides sont parmi les solvants qui ont le meilleur, ou du moins le plus élevé, indice donneur. Ces amides sont particulièrement appropriées à la mise en œuvre de l'invention.

Toutefois, quand il n'y a pas le problème d'un groupe carboxylique en position du R_3 , alors on peut utiliser des conditions plus vastes, en particulier, on peut utiliser aisément des solvants ayant un indice donneur plus faible.

ces solvants, qui est ainsi est au moins égal à 10, avantageusement au moins égal à 20. Il est ainsi préférable que l'indice donneur D de ces solvants soit compris entre 10 et 30, avantageusement, entre 20 et 30.

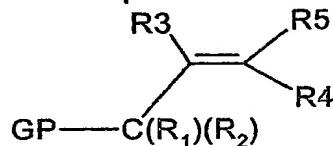
- Ledit indice donneur correspond au ΔH (variation d'enthalpie), exprimé en 5 kilocalorie, de l'association dudit solvant aprotique polaire avec le pentachlorure d'antimoine. Plus précisément, on pourra se référer à l'ouvrage de Christian Reichardt "solvents and solvent effects in organic chemistry - VCH p. 19, 1988". On y trouve la définition de l'indice donneur ("donor number" en anglo-saxon) qui est défini comme le négatif ($-\Delta H$) de l'enthalpie (kilocalorie par mole) de 10 l'interaction entre le solvant et le pentachlorure d'antimoine, dans une solution diluée de dichloroéthane.

- Les solvants particulièrement intéressants pour la réaction visée par la 15 présente invention sont les solvants qui sont essentiellement des amides et, plus particulièrement des formamides, y compris les lactames et les dérivés de l'urée (l'urée est ici réputée un diamide de l'acide carbonique) et les éthers, et notamment les éthers cycliques.

- La réaction marche avec toutes les mises en forme métallique mais la forme de tournure marche mieux que les poudres qui elle-même marche mieux que les grénaillles plutôt que sous forme de poudre.

- 20 Ces dernières peuvent toutefois être utilisées lorsque la réaction peut être mise en œuvre par voie électrolytique.

Le dérivé allylé porteur partant qui est condensé avec l'imine, présente avantageusement la formule III ci-après :



- GP représente le groupe partant, halogène, pseudohalogène, avantageusement 25 halogène, tel que chlore, de préférence brome ou iodé, plus préférentiellement brome. Les autres radicaux ont déjà été définis ci-dessus, ils ont les mêmes valeurs dans la formule III que dans les formules I et II précédentes.

- Une mention particulière doit être faite lorsque le groupe R_3 est un carboxylate, notamment un carboxylate d'alcoyle (ester). En effet, dans ce cas, 30 la réaction doit être menée à basse température de manière à éviter une réaction parasite, à savoir la formation selon des voies mécanistiques qui ne sont pas complètement élucidées, à savoir la formation d'un lactame qui n'est autre qu'une pyrrolidone porteuse d'un groupe difluorométhylène en position α de l'azote de la fonction amide.

Tableau

| Solvant | ϵ | DN | AN |
|------------------------------------|------------|------|------|
| DMSO Diméthylsulfoxyde | 48,9 | 29,8 | 19,3 |
| CH ₃ CN Acétonitrile | 38 | 14,1 | 18,3 |
| DMF Diméthylformamide | 36,7 | 26,6 | 16,0 |
| NMP Diméthylpyrrolidone | 32,2 | 27,3 | 13,3 |
| Benzonitrile | 25,2 | 11,9 | 15,5 |
| DMPU Diméthylpropylène-urée | 36,1 | / | / |
| DMAC Diméthylacétamide | 37,8 | 27,8 | 13,6 |
| Anisole | 4,3 | / | / |
| Xylène | 2,4 | / | / |
| Diglyme | 5,7 | / | 9,9 |
| DMEU Diméthyléthylène-urée | 37,6 | / | / |

Les solvants visés dans le tableau sont des solvants donnant de bons résultats mais il convient de signaler que le DMSO est susceptible de donner des réactions parasites en présence d'un métal réducteur et que l'acétonitrile présente un l'indice donneur un peu bas, ce qui rend les réactions assez paresseuses et un risque de cyclisation lorsque R₃ est une fonction carboxylique.

La réaction est menée, en général, à une température comprise entre le point de fusion et le point d'ébullition du solvant, plus généralement entre 0 et 50°C, lorsqu'on utilise des solvants ayant un l'indice donneur au moins égal à 20.

Dans le cas des amides, la réaction a lieu en général à l'ambiente (c'est-à-dire aux alentours de 20°C avec un chiffre significatif).

Lorsque la réaction a lieu sur un allyle qui ne soit pas palindrome, on peut à titre indicatif mentionner qu'en général le point d'attache dudit radical allyle sera celui qui correspond au carbocation le plus stable.

Ce dernier point n'est pas une indication sur le mécanisme, mais simplement une règle facilitant la prévision du produit réactionnel.

La pression n'a que peu d'importance sur la réaction, sauf si l'on désire réguler la température par l'ébullition d'un solvant ou si l'on désire éliminer un des produits de la réaction au fur et à mesure de sa formation.

Un autre point à considérer est le choix du solvant. Pour éviter une cyclisation intempestive telle que spécifiée ci-dessus, il est également possible de choisir un solvant plus donneur et donc solvatant mieux les cations.

Ainsi, en choisissant des solvants dont l'indice donneur est supérieur à 5 celui du THF (environ 20), il est possible de réaliser une réaction sans cyclisation parasite. Comme on le voit dans le tableau ci-après, les amides sont parmi les solvants qui ont le meilleur, ou du moins le plus élevé, indice donneur. Ces amides sont particulièrement appropriées à la mise en œuvre de l'invention.

Toutefois, quand il n'y a pas le problème d'un groupe carboxylique en 10 position du R₃, alors on peut utiliser des conditions plus vastes, en particulier, on peut utiliser aisément des solvants ayant un indice donneur plus faible.

Tableau

| Solvant | ϵ | DN | AN |
|-----------------------------------|------------|------|------|
| DMSO (Diméthylsulfoxyde) | 48,9 | 29,8 | 19,3 |
| CH ₃ CN (Acétonitrile) | 38 | 14,1 | 18,3 |
| DMF (Diméthylformamide) | 36,7 | 26,6 | 16,0 |
| NMP (Diméthylpyrrolidone) | 32,2 | 27,3 | 13,3 |
| Benzonitrile | 25,2 | 11,9 | 15,5 |
| DMPU (Diméthylpropylène-urée) | 36,1 | / | / |
| DMAC (Diméthylacétamide) | 37,8 | 27,8 | 13,6 |
| Anisole | 4,3 | / | / |
| Xylène | 2,4 | / | / |
| Diglyme | 5,7 | / | 9,9 |
| DMEU (Diméthyléthylène-urée) | 37,6 | / | / |

Les solvants visés dans le tableau sont des solvants donnant de bons résultats mais il convient de signaler que le DMSO est susceptible de donner 15 des réactions parasites en présence d'un métal réducteur et que l'acétonitrile présente un l'indice donneur un peu bas, ce qui rend les réactions assez paresseuses et un risque de cyclisation lorsque R₃ est une fonction carboxylique.

La réaction est menée, en général, à une température comprise entre le 20 point de fusion et le point d'ébullition du solvant, plus généralement entre 0 et 50°C, lorsqu'on utilise des solvants ayant un l'indice donneur au moins égal à 20.

Dans le cas des amides, la réaction a lieu en général à l'ambiente (c'est-à-dire aux alentours de 20°C avec un chiffre significatif).

25 Lorsque la réaction a lieu sur un allyle qui ne soit pas palindrome, on peut à titre indicatif mentionner qu'en général le point d'attache dudit radical allyle sera celui qui correspond au carbocation le plus stable.

Les produits obtenus par l'étape de condensation d'une imine avec un dérivé allylique peuvent être poursuivis par d'autres étapes de manière à donner, soit un composant particulièrement intéressant, soit les dérivés biallylés objets de l'invention.

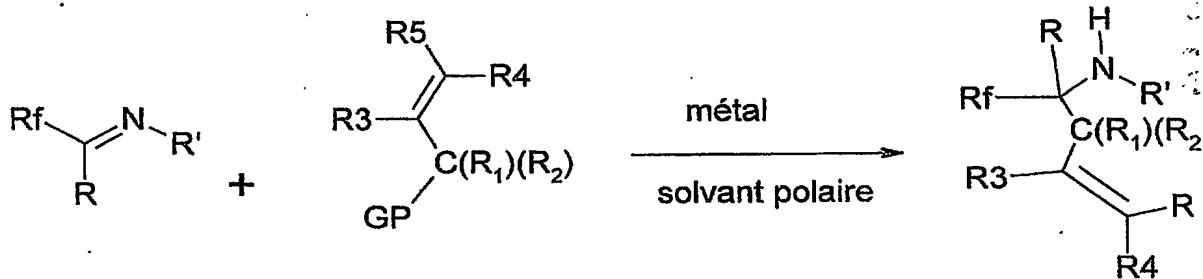
5 Si l'on désire, à partir des produits monoallylés obtenus dans l'étape précédente, une cyclisation pour donner une pyrrolidone, il suffit de mener la réaction à plus haute température ou reprendre le produit monoallylé et le chauffer pendant des durées significativement plus longues que celles nécessaires à la synthèse dudit produit monoallylé.

10 Pour obtenir les produits biallylés, une des manières les plus simples est de réaliser une libération de l'amine monoallylée formée et de la faire agir, selon des techniques connues pour les amines, sur le dérivé allylique correspondant désiré.

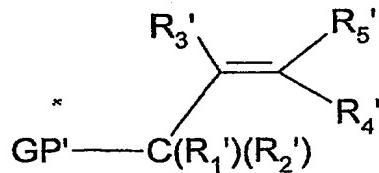
Ainsi, l'étape d'allylation de l'imine peut être suivie d'une étape de libération de l'amine, suivie elle-même d'une étape de condensation de l'amine sur un dérivé allylique comportant un groupe partant iodure, avantageusement tel que bromure et iodure.

La réaction sur la première étape peut être symbolisée par l'équation n°1.

Equation n°1



20 Le dérivé allylique à condenser avec l'amine intermédiaire répond avantageusement à la formule IV.



GP' a les mêmes valeurs que GP mais la préférence pour les halogénures est moins marquée que dans le cadre de la formule III.

25 Les R'1 à R'5 présentent les mêmes valeurs et avec les mêmes combinaisons préférées que pour les radicaux allant de R₁ à R₅.

La seconde allylation peut être symbolisée par l'équation 2 suivante :

Ce dernier point n'est pas une indication sur le mécanisme, mais simplement une règle facilitant la prévision du produit réactionnel.

La pression n'a que peu d'importance sur la réaction, sauf si l'on désire réguler la température par l'ébullition d'un solvant ou si l'on désire éliminer un des produits de la réaction au fur et à mesure de sa formation.

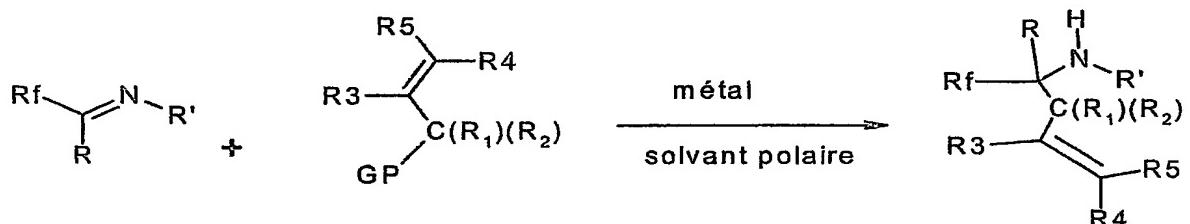
Les produits obtenus par l'étape de condensation d'une imine avec un dérivé allylique peuvent être poursuivis par d'autres étapes de manière à donner, soit un composant particulièrement intéressant, soit les dérivés biallylés objets de l'invention.

10 Si l'on désire, à partir des produits monoallylés obtenus dans l'étape précédente, une cyclisation pour donner une pyrrolidone, il suffit de mener la réaction à plus haute température ou reprendre le produit monoallylé et le chauffer pendant des durées significativement plus longues que celles nécessaires à la synthèse dudit produit monoallylé.

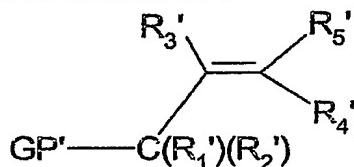
15 Pour obtenir les produits biallylés, une des manières les plus simples est de réaliser une libération de l'amine monoallylée formée et de la faire agir, selon des techniques connues pour les amines, sur le dérivé allylique correspondant désiré.

Ainsi, l'étape d'allylation de l'imine peut être suivie d'une étape de libération 20 de l'amine, suivie elle-même d'une étape de condensation de l'amine sur un dérivé allylique comportant un groupe partant iodure, avantageusement tel que bromure et iodure.

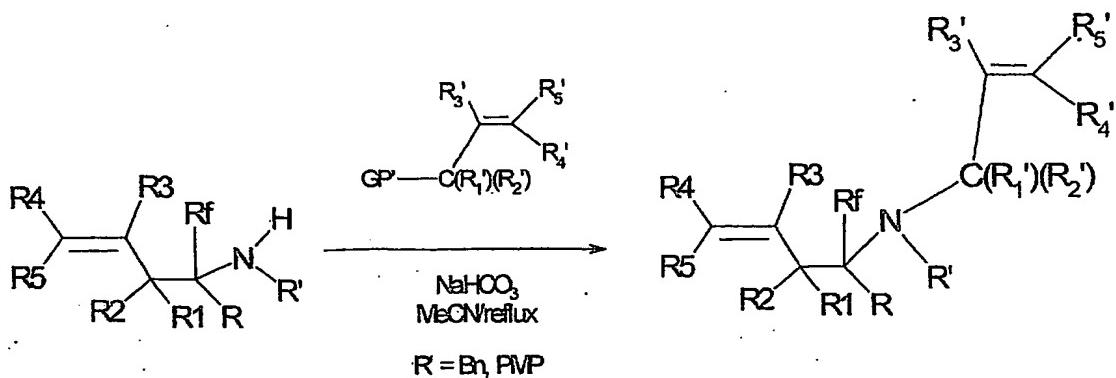
La réaction sur la première étape peut être symbolisée par l'équation n°1 :



25 Le dérivé allylique à condenser avec l'amine intermédiaire répond avantageusement à la formule IV :



GP' a les mêmes valeurs que GP mais la préférence pour les halogénures est moins marquée que dans le cadre de la formule III.

Equation n°2

dans laquelle le produit obtenu lors de l'étape de condensation avec l'imine (soit sous la forme hydrogène, soit sous une forme anionique) est condensé avec un dérivé allylique comportant un groupe partant. Les conditions opératoires sont

5 des conditions douces, R' est le plus souvent un groupe protecteur qui permet en outre d'éviter une double allylation de l'amine ; cette double allylation est en effet souvent favorisée car l'effet donneur du groupe allyle rend plus réactif le doublet de l'azote de l'amine.

Les bases sont les bases usuelles dans le domaine. Dans l'équation, on a
10 fait figurer un bicarbonate mais d'autres bases peuvent être utilisées, en particulier des amines non quaternisables. Le solvant est dans l'exemple indiqué de l'acétonitrile mais d'autres solvants peuvent également être utilisés.

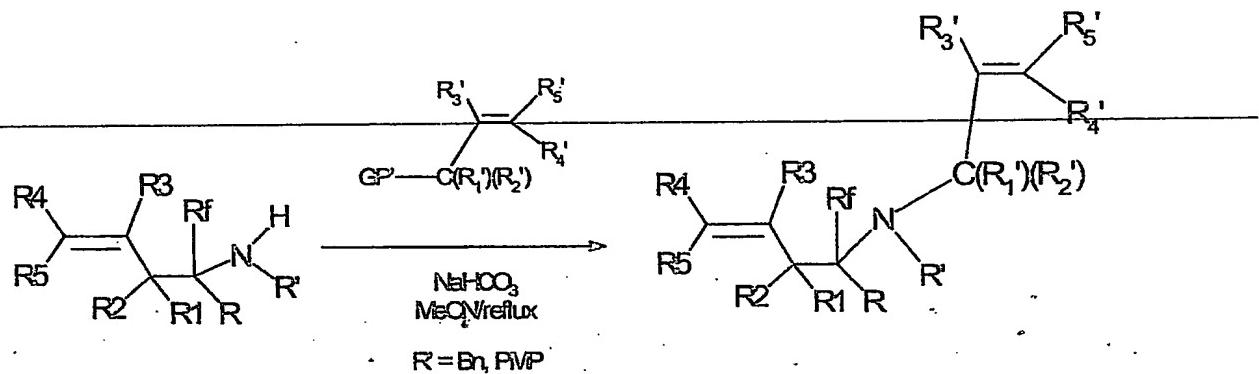
Les exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention.

15 Mode opératoire général

Sauf s'il est précisé autrement, le mode opératoire est selon le mode opératoire qui suit. L'imine et le bromure d'allyle utilisés sont dissous dans le diméthylformamide, le bromure d'allyle étant mis dans un excès d'environ 30% par rapport à l'imine. La solution est mise sous agitation à température
20 ambiante, puis du zinc en copeaux est ajouté en excès de 10% environ par rapport à l'imine, puis quelques gouttes de TMSCl sont ajoutées au mélange (le zinc peut être également préalablement activé avec une solution diluée de HCl, auquel cas l'addition a lieu à 0°C). Au bout de 1h30, le mélange réactionnel est refroidi à 0°C puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée en chlorhydrate
25 d'ammonium. La solution aqueuse obtenue est extraite par l'éther de diéthyle, trois fois de suite. Les phases organiques sont rassemblées et lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium. Après évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice au moyen du mélange éther de pétrole-acétate

Les R'₁ à R'₅ présentent les mêmes valeurs et avec les mêmes combinaisons préférées que pour les radicaux allant de R₁ à R₅.

La seconde allylation peut être symbolisée par l'équation 2 suivante :



5 dans laquelle le produit obtenu lors de l'étape de condensation avec l'imine (soit
10 sous la forme hydrogène, soit sous une forme anionique) est condensé avec un
dérivé allylique comportant un groupe partant. Les conditions opératoires sont
des conditions douces, R' est le plus souvent un groupe protecteur qui permet
en outre d'éviter une double allylation de l'amine ; cette double allylation est en
effet souvent favorisée car l'effet donneur du groupe allyle rend plus réactif le
doublet de l'azote de l'amine.

15 Les bases sont les bases usuelles dans le domaine. Dans l'équation, on a fait figurer un bicarbonate mais d'autres bases peuvent être utilisées, en particulier des amines non quaternisables. Le solvant est dans l'exemple indiqué de l'acetonitrile mais d'autres solvants peuvent également être utilisés.

15

Les exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention.

Mode opératoire général

Sauf s'il est précisé autrement, le mode opératoire est selon le mode opératoire qui suit. L'imine et le bromure d'allyle utilisés sont dissous dans le diméthylformamide, le bromure d'allyle étant mis dans un excès d'environ 30% par rapport à l'imine. La solution est mise sous agitation à température ambiante, puis du zinc en copeaux est ajouté en excès de 10% environ par rapport à l'imine, puis quelques gouttes de TMSCl sont ajoutées au mélange (le zinc peut être également préalablement activé avec une solution diluée de HCl, auquel cas l'addition a lieu à 0°C). Au bout de 1h30, le mélange réactionnel est refroidi à 0°C puis hydrolysé avec une solution aqueuse saturée en chlorhydrate d'ammonium. La solution aqueuse obtenue est extraite par l'éther de diéthyle, trois fois de suite. Les phases organiques sont rassemblées et lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de

d'éthyle dans un rapport de 80, 10 à 10. Après évaporation-dilution de l'éluant, on obtient l'amine désirée sous la forme d'un liquide incolore.

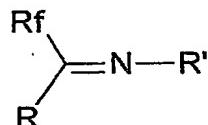
Synthèse d'amines homoallyliques et homopropargyliques $\square\text{-CF}_3$

5 Mode opératoire

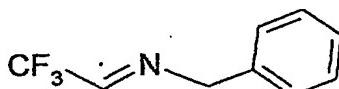
Les analyses RMN ^{19}F , ^1H et ^{13}C ont été pratiquées sur un appareil Bruker 200 MHz. Les déplacements chimiques (\square) sont donnés en ppm, d'après CFCl_3 pour les analyses RMN ^{19}F , et d'après TMS pour les analyses RMN ^1H et ^{13}C . Toutes ces analyses ont été effectuées dans CDCl_3 comme solvant. Les analyses CPG ont été effectuées sur un appareil HP 4890 muni d'une colonne apolaire SE 30 (10 m). Hormis le bromure de méthallyle qui fut distillé, tous les réactifs ont été utilisés tels quels, sans procédure de purification.

10 Dérivés de la benzylimine

L'imine I correspond à

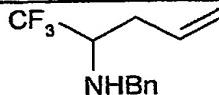


15 où Rf est un trifluorométhyle, où R est hydrogène et où R' est benzyle.



imine 1

Exemple 1 - Synthèse de la 4-benzylamino-5,5,5-trifluoropent-1-ène.



amine A

20 L'imine 1 (1,03 g, 5,5 mmol) et le bromure d'allyle (865 mg, 7,15 mmol) sont dissous dans le DMF (10 ml) et mis sous atmosphère d'argon. La solution est refroidie à 0°C et placée sous agitation, puis le zinc activé (393 mg, 6,05 mmol) est ajouté en une seule fois. Le mélange réactionnel est maintenu à cette température pendant 1 min. puis laissé remonté à température ambiante (l'évolution de la réaction est suivi par CPG). Au bout de 1h30, le mélange réactionnel est refroidi à 0°C et hydrolysé avec une solution aqueuse saturée en NH_4Cl (20 ml) puis extrait par le diéthyl éther (3 x 20 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution aqueuse saturée en NaCl (50 ml), séchées sur MgSO_4 , filtrées, puis les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt, 90:10)

magnésium. Après évaporation du solvant, le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice au moyen du mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle dans un rapport de 80, 10 à 10. Après évaporation-dilution de l'éluant, on obtient l'amine désirée sous la forme d'un liquide incolore.

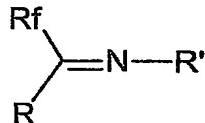
5 **Synthèse d'amines homoallyliques et homopropargyliques α -CF₃**
Mode opératoire

Les analyses RMN ¹⁹F, ¹H et ¹³C ont été pratiquées sur un appareil Bruker 200 MHz. Les déplacements chimiques (δ) sont donnés en ppm, d'après CFCl₃ pour les analyses RMN ¹⁹F, et d'après TMS pour les analyses RMN ¹H et ¹³C.

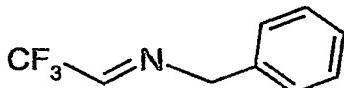
- 10 Toutes ces analyses ont été effectuées dans CDCl₃ comme solvant. Les analyses CPG ont été effectuées sur un appareil HP 4890 muni d'une colonne apolaire SE 30 (10 m). Hormis le bromure de méthallyle qui fut distillé, tous les réactifs ont été utilisés tels quels, sans procédure de purification.

Dérivés de la benzylimine

- 15 L'imine I correspond à

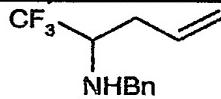


où Rf est un trifluorométhyle, où R est hydrogène et où R' est benzyle.



imine 1

Exemple 1 - Synthèse de la 4-benzylamino-5,5,5-trifluoropent-1-ène.



- 20 amine A

- L'imine 1 (1,03 g, 5,5 mmol) et le bromure d'allyle (865 mg, 7,15 mmol) sont dissous dans le DMF (10 ml) et mis sous atmosphère d'argon. La solution est refroidie à 0°C et placée sous agitation, puis le zinc activé (393 mg, 6,05 mmol) est ajouté en une seule fois. Le mélange réactionnel est maintenu à cette température pendant 1 min. puis laissé remonté à température ambiante (l'évolution de la réaction est suivi par CPG). Au bout de 1h30, le mélange réactionnel est refroidi à 0°C et hydrolysé avec une solution aqueuse saturée en NH₄Cl (20 ml) puis extrait par le diéthyl éther (3 x 20 ml). Les phases organiques rassemblées sont lavées par une solution aqueuse saturée en NaCl (50 ml), séchées sur MgSO₄, filtrées, puis les solvants sont évaporés. Le produit brut est

pour obtenir l'amine homoallylique sous la forme d'un liquide incolore (1,16 g, 92%).

I.R. \square (cm^{-1}) 1644 (C=C) ;

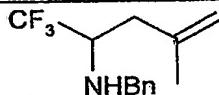
RMN ^{19}F \square -74.9 (d, $J_{\text{H-F}} = 7.3 \text{ Hz}$, CF_3) ;

5 RMN ^1H \square 1.5 (s, br, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.8 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1H), 4.0 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1H), 5.1 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H) ;

RMN ^{13}C \square 33.3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.2 \text{ Hz}$, CF_3CHCH_2), 52.1, 57.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 28 \text{ Hz}$, CF_3CH), 118.8, 126.9 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 284 \text{ Hz}$, CF_3), 127.2, 128.2, 128.4, 133.1, 139.6.

10 Anal. calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}$ (229.24) : C, 62.87 ; H, 6.16 ; N, 6.11. Trouvé : C, 62.65 ; H, 6.31 ; N, 5.99.

Exemple 2 - 4-benzylamino-2-méthyl-5,5,5-trifluoropent-1-ène



amine B

15

A partir de l'imine 1 (1,03 g, 5,5 mmol), du bromure de méthallyle (965 mg, 7,15 mmol) et de Zn^* (393 mg, 6,05 mmol), le produit est obtenu sous la forme d'un liquide jaune pâle (1,0 g, 75%).

I.R. \square (cm^{-1}) 1651 (C=C) ;

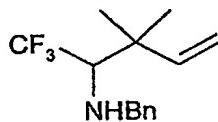
20 RMN ^{19}F \square -75.7 (d, $J_{\text{H-F}} = 7.0 \text{ Hz}$, CF_3) ;

RMN ^1H \square 1.4 (s, 3H), 2.0 (dd, $J = 14 \text{ Hz}$, $J = 11 \text{ Hz}$, 1H), 2.3 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.6 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1H), 3.9 (d, $J = 13 \text{ Hz}$, 1H), 4.6 (s, 1H), 4.7 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H) ;

RMN ^{13}C \square 21.2, 37.3 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.7 \text{ Hz}$, CF_3CHCH_2), 52.6, 55.8 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 28 \text{ Hz}$, CF_3CH), 114.8, 127.0 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 283 \text{ Hz}$, CF_3), 127.2, 128.3, 128.4, 139.4,

25 140.3.

Exemple 3 - 3-diméthyl-4-benzylamino-5,5,5-trifluoropent-1-ène



amine C

30

A partir de l'imine 1 (1,03 g, 5,5 mmol), du bromure de diméthylallyle (1,07 g, 7,15 mmol) et de Zn^* (393 mg, 6,05 mmol), le produit est obtenu sous la forme d'un liquide jaune pâle (1,36 g, 96%).

I.R. \square (cm^{-1}) 1639 (C=C) ;

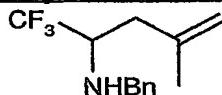
35 RMN ^{19}F \square -67.1 (d, $J_{\text{H-F}} = 8.4 \text{ Hz}$, CF_3) ;

purifié par chromatographie sur gel de silice (éther de pétrole/AcOEt, 90:10) pour obtenir l'amine homoallylique sous la forme d'un liquide incolore (1,16 g, 92%).

I.R. ν (cm⁻¹) 1644 (C=C) ;

- 5 RMN ¹⁹F δ -74.9 (d, J_{H-F} = 7.3 Hz, CF₃) ;
 RMN ¹H δ 1.5 (s, br, 1H), 2.3 (m, 1H), 2.5 (m, 1H), 3.1 (m, 1H), 3.8 (d, J = 13 Hz, 1H), 4.0 (d, J = 13 Hz, 1H), 5.1 (m, 1H), 5.2 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H) ;
 RMN ¹³C δ 33.3 (q, $^3J_{C-F}$ = 2.2 Hz, CF₃CHCH₂), 52.1, 57.8 (q, $^2J_{C-F}$ = 28 Hz, CF₃CH), 118.8, 126.9 (q, $^1J_{C-F}$ = 284 Hz, CF₃), 127.2, 128.2, 128.4, 133.1, 139.6.
 10 Anal. calc. pour C₁₂H₁₄F₃N (229.24) : C, 62.87 ; H, 6.16 ; N, 6.11. Trouvé : C, 62.65 ; H, 6.31 ; N, 5.99.

Exemple 2 - 4-benzylamino-2-méthyl-5,5,5-trifluoropent-1-ène



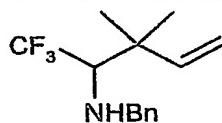
15

amine B

A partir de l'imine 1 (1,03 g, 5,5 mmol), du bromure de méthallyle (965 mg, 7,15 mmol) et de Zn* (393 mg, 6,05 mmol), le produit est obtenu sous la forme d'un liquide jaune pâle (1,0 g, 75%).

- 20 I.R. ν (cm⁻¹) 1651 (C=C) ;
 RMN ¹⁹F δ -75.7 (d, J_{H-F} = 7.0 Hz, CF₃) ;
 RMN ¹H δ 1.4 (s, 3H), 2.0 (dd, J = 14 Hz, J = 11 Hz, 1H), 2.3 (m, 1H), 3.0 (m, 1H), 3.6 (d, J = 13 Hz, 1H), 3.9 (d, J = 13 Hz, 1H), 4.6 (s, 1H), 4.7 (s, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H) ;
 25 RMN ¹³C δ 21.2, 37.3 (q, $^3J_{C-F}$ = 2.7 Hz, CF₃CHCH₂), 52.6, 55.8 (q, $^2J_{C-F}$ = 28 Hz, CF₃CH), 114.8, 127.0 (q, $^1J_{C-F}$ = 283 Hz, CF₃), 127.2, 128.3, 128.4, 139.4, 140.3.

Exemple 3 - 3-diméthyl-4-benzylamino-5,5,5-trifluoropent-1-ène



30

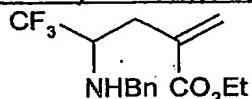
amine C

A partir de l'imine 1 (1,03 g, 5,5 mmol), du bromure de diméthyllallyle (1,07 g, 7,15 mmol) et de Zn* (393 mg, 6,05 mmol), le produit est obtenu sous la forme d'un liquide jaune pâle (1,36 g, 96%).

- I.R. ν (cm⁻¹) 1639 (C=C) ;
 35 RMN ¹⁹F δ -67.1 (d, J_{H-F} = 8.4 Hz, CF₃) ;

RMN ^1H □ 1.0-1.1 (m, 6H), 1.4 (s, br, 1H), 2.7 (q, $J_{\text{H}-\text{F}} = 8.3$ Hz), 3.7 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 4.0 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 4.9 (dd, $J = 12$ Hz, $J = 5$ Hz, 2H), 5.8 (dd, $J = 16$ Hz, $J = 9$ Hz, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H) ;
 RMN ^{13}C □ 24.4, 40.1, 54.4, 66.3 (q, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 25$ Hz, CF_3CH), 112.8, 127.2, 127.7 (q, $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 286$ Hz, CF_3), 128.3, 128.4, 139.9, 144.3.

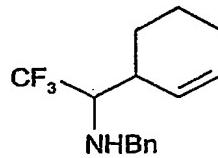
Exemple 4 - 2-trifluoropropyl-(2-benzylamino)propèn-2-oate d'éthyle



amine D

- 10 A partir de l'imine 1 (374 mg, 2 mmol), du 2-(bromométhyl)-acrylate d'éthyle (502 mg, 2,6 mmol) et de Zn^* (143 mg, 2,2 mmol), le produit est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (1,0 g, 75%).
 I.R. □ (cm^{-1}) 1632 (C=C), 1713 (CO_2Et) ;
 RMN ^{19}F □ -75.3 (d, $J_{\text{H}-\text{F}} = 7.4$ Hz, CF_3) ;
- 15 RMN ^1H □ 1.2 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.4 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 10$ Hz, 1H), 2.8 (dd, $J = 13$ Hz, $J = 3.0$ Hz, 1H), 3.3 (m, 1H), 3.7 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.0 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.2 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 5.6 (m, 1H), 6.3 (m, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H) ;
 RMN ^{13}C □ 13.9, 32.0 (q, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 2.7$ Hz, CF_3CHCH_2 , 52.0, 57.3 (q, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 27$ Hz, CF_3CH), 60.7, 127.0 (q, $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 284$ Hz, CF_3), 127.1, 128.1, 128.2, 136.2, 139.5, 166.3.

Exemple 5 - Synthèse du composé de formule :

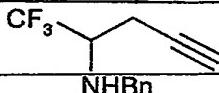


amine E

- 25 A partir de l'imine 1 (187 mg, 1 mmol), du 3-bromocyclohexène (322 mg, 2 mmol) et de Zn^* (85 mg, 1,3 mmol), le produit est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (235 g, 87%).
 I.R. □ (cm^{-1}) 1650 (C=C) ;
 RMN ^{19}F □ -71.8 (d, $J_{\text{H}-\text{F}} = 8.7$ Hz, CF_3) ;
- 30 RMN ^1H □ 1.3-1.5 (m, 5H), 1.9 (m, 2H), 2.5 (m, 1H), 2.9 (qd, $J = 8.6$ Hz, $J = 3.1$ Hz, 1H), 3.7 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 3.9 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 5.6 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H) ;

RMN ^{13}C □ 21.8, 24.8, 27.2, 35.7 (q, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 1.6$ Hz, CF_3CHCH), 53.0, 62.1 (q, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 35$ Hz, CF_3CH), 124.5, 125.3, 127.4 (q, $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 287$ Hz, CF_3), 128.2, 128.3, 131.5, 139.8.

5 Exemple 6 - 4-benzylamino-5,5,5-trifluoropent-1-yne



F

A partir de l'imine 1 (1,03 g, 5,5 mmol), du bromure de propargyle 80% en solution dans le toluène (1,06 g, 7,15 mmol) et de Zn^* (393 mg, 6,05 mmol), le 10 produit est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (944 g, 76%).

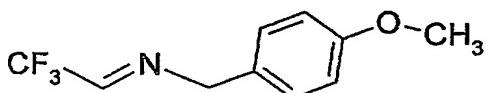
I.R. □ (cm^{-1}) 3308 ($\text{C}\equiv\text{CH}$) ;

RMN ^{19}F □ -75.1 (d, $J_{\text{H}-\text{F}} = 7.0$ Hz, CF_3) ;

RMN ^1H □ 2.0 (, br, 1H), 2.3 (t, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.7 (ddd, $J = 17$ Hz, $J = 7.6$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H), 2.9 (ddd, $J = 17$ Hz, $J = 4.8$ Hz, $J = 2.8$ Hz, 1H), 3.5 (m, 1H), 4.2 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 4.3 (d, $J = 13$ Hz, 1H), 7.4-7.6 (m, 5H) ;

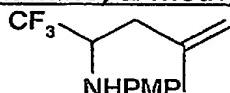
RMN ^{13}C □ 19.3 (q, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 3.2$ Hz, CF_3CHCH_2), 51.9, 57.1 (q, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 28$ Hz, CF_3CH), 71.2, 78.6, 126.0 (q, $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 284$ Hz, CF_3), 127.3, 128.2, 128.4, 139.2.

Dérivé de la ParaMétoxyPhénylimine



imine 2

20 Exemple 7 - 4-(4-méthoxyphénylamino)-2-méthyl-5,5,5-trifluoropent-1-ène



A partir de l'imine 2 (1,12 g, 5,5 mmol), du bromure de méthallyle (1,11 g, 8,25 mmol) et de Zn^* (393 mg, 6,05 mmol), le produit est obtenu sous la forme d'une huile marron (1,28 g, 83%).

25 I.R. □ 1652 ($\text{C}=\text{C}$) ;

RMN ^{19}F □ -76.4 (d, $J_{\text{H}-\text{F}} = 6.6$ Hz, CF_3) ;

RMN ^1H □ 1.7 (s, 3H), 2.3 (dd, $J = 15$ Hz, $J = 11$ Hz, 1H), 2.6 (m, 1H), 3.2 (s, br, 1H), 3.7 (s, 3H), 3.9 (m, 1H), 4.8 (s, 1H), 4.9 (s, 1H), 6.6 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 6.8 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H) ;

30 RMN ^{13}C □ 21.5, 37.5 (q, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 1.9$ Hz, CF_3CHCH_2), 55.3 (q, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 29$ Hz, CF_3CH), 55.4, 114.6, 114.8, 114.9, 132.0 (q, $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 283$ Hz, CF_3), 139.9, 141.1, 153.0.

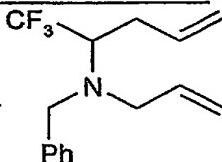
Synthèse des amines \square,\square -insaturées

Mode opératoire général

5 L'amine homoallylique ou homopropargylique (1 mmol), le bromure allylique (3 éq, 3 mmol), le NaHCO₃ (5 éq, 5 mmol) et le KI (10% mol, 0,1 mmol) sont placés dans l'acétonitrile (3 ml) et chauffés à reflux (l'évolution de la réaction est suivi par CPG). Le milieu réactionnel est laissé revenir à t. amb., hydrolysé par de la saumure (10 ml) puis extrait par Et₂O (3 × 10 ml). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur MgSO₄, filtrées, puis les solvants sont évaporés. Le produit brut est purifié par filtration sur gel de silice (éther de pétrole) pour obtenir l'amine \square,\square -insaturée.

10

Exemple 8 - Synthèse du composé de formule :



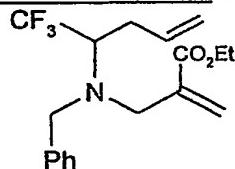
15 L'amine A (229 mg, 1 mmol), le bromure d'allyle (363 mg, 3 mmol), NaHCO₃ (420 mg, 5 mmol) et KI (17 mg, 0,1 mmol) sont chauffés 3 j. à reflux de MeCN (3 ml). Le produit est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (215 mg, 80%).

RMN ¹⁹F □ -69.5 (d, J_{H-F} = 8.7 Hz, CF₃) ;

20 RMN ¹H □ 2.6 (m, 2H), 3.5 (m, 3H), 3.9 (d, J = 14 Hz, 1H), 4.2 (d, J = 14 Hz, 1H), 5.3 (m, 4H), 5.9 (m, 2H), 7.3-7.5 (m, 5H) ;
RMN ¹³C □ 30.9 (q, ³J_{C-F} = 1.6 Hz, CF₃CHCH₂), 53.1, 53.8, 59.3 (q, ²J_{C-F} = 25 Hz, CF₃CH), 117.2, 117.6, 127.0, 127.6 (q, ¹J_{C-F} = 291 Hz, CF₃), 128.2, 128.7, 134.5, 136.3, 139.3.

25

Exemple 9 - Synthèse du composé de formule :



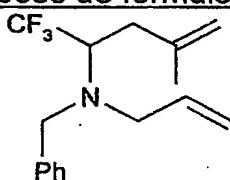
30 L'amine A (229 mg, 1 mmol), le 2-(bromométhyl)-acrylate d'éthyle (290 mg, 1.5 mmol), NaHCO₃ (420 mg, 5 mmol) et KI (17 mg, 0,1 mmol) sont chauffés 3 j. à reflux de MeCN (3 ml). Le produit est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (215 mg, 80%).

IR □ (cm⁻¹) 1716 (CO₂Et) ;

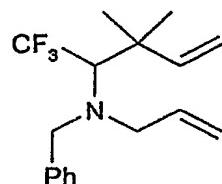
RMN ¹⁹F □ -69.2 (d, J = 8.3 Hz, CF₃) ;

- RMN ^1H □ 1.2 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.3 (m, 2H), 3.1 (m, 1H), 3.4 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3.6 (m, 2H), 3.9 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.2 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.96 (m, 1H), 5.7 (m, 1H), 5.8 (m, 1H), 6.1 (m, 1H), 7.1-7.3 (m, 5H) ;
 RMN ^{13}C □ 14.0, 31.0 (q, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 1.5$ Hz, CF_3CHCH_2), 50.9, 54.4, 59.8 (q, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 25$ Hz, CF_3CH), 60.5, 117.3, 127.2, 127.3 (q, $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 290$ Hz, CF_3), 128.2, 128.9, 134.4, 138.2, 138.4.

Exemple 10 - Synthèse du composé de formule :

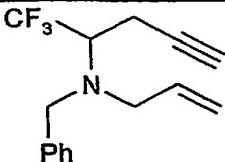


- 10 L'amine B (243 mg, 1 mmol), le bromure d'allyle (363 mg, 3 mmol), NaHCO_3 (420 mg, 5 mmol) et KI (17 mg, 0,1 mmol) sont chauffés 3.5 j. à reflux de MeCN (3 ml). Le produit est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (226 mg, 80%).
 RMN ^{19}F □ -69.1 (d, $J_{\text{H}-\text{F}} = 8.3$ Hz, CF_3) ;
- 15 RMN ^1H □ 1.7 (s, 3H), 2.4 (dd, $J = 4.8$ Hz, $J = 14.5$ Hz, 1H), 2.6 (dd, $J = 10$ Hz, $J = 14.5$ Hz, 1H), 3.4 (m, 3H), 3.7 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 4.1 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 4.9 (d, $J = 14$ Hz, 2H), 5.22 (m, 2H), 5.7 (m, 1H), 7.2-7.5 (m, 5H) ;
 RMN ^{13}C □ 21.5, 34.9 (q, $^3J_{\text{C}-\text{F}} = 1.6$ Hz, CF_3CHCH_2), 53.0, 53.8, 57.3 (q, $^2J_{\text{C}-\text{F}} = 25$ Hz, CF_3CH), 114.1, 117.7, 127.1, 127.8 (q, $^1J_{\text{C}-\text{F}} = 291$ Hz, CF_3), 128.2, 128.8, 20 136.5, 139.4, 141.0.



- L'amine C (257 mg, 1 mmol), le bromure d'allyle (363 mg, 3 mmol), NaHCO_3 (420 mg, 5 mmol) et KI (17 mg, 0,1 mmol) sont chauffés 5.5 j. à reflux de MeCN (3 ml). Le produit est obtenu sous la forme d'un liquide incolore 25 (124 mg, 42%).

RMN ^{19}F □ -59.5 (d, $J_{\text{H}-\text{F}} = 8.0$ Hz, CF_3) ;
 RMN ^1H □ 3.1 (m, 2H), 3.5 (q, $J_{\text{H}-\text{F}} = 8.0$ Hz, 1H, CF_3CH), 3.7 (dq, $J = 14$ Hz, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.1 (m, 1H), 4.9 (m, 2H), 5.2 (m, 2H), 5.9 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 5H) ;

Exemple 11 - Synthèse du composé de formule :

L'amine F (227 mg, 1 mmol), le bromure d'allyle (363 mg, 3 mmol), NaHCO₃ (420 mg, 5 mmol) et KI (17 mg, 0,1 mmol) sont chauffés 4.5 j. à reflux de MeCN (3 ml). Le produit est obtenu sous la forme d'un liquide incolore (211 mg, 79%).

IR \square (cm⁻¹) 3308 (C≡C-H) ;

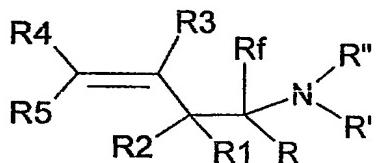
RMN ¹⁹F \square -71.0 (d, $J_{\text{H-F}} = 7.9$ Hz, CF₃) ;

RMN ¹H \square 2.35 (ddd, $J = 17$ Hz, $J = 5.4$ Hz, $J = 2.9$ Hz, 1H), 2.5 (ddd, $J = 17$ Hz, $J = 9.0$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H), 3.3 (m, 3H), 3.6 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 3.8 (d, $J = 14$ Hz, 1H), 5.1 (m, 3H), 5.7 (m, 1H), 7.0-7.3 (m, 5H) ;

RMN ¹³C \square 16.8 (q, $^3J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz, CF₃CHCH₂), 53.4, 53.9, 58.6 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 26$ Hz, CF₃CH), 70.6, 80.0, 117.9, 126.5 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 289$ Hz, CF₃), 127.1, 128.2, 128.6, 136.1, 139.0.

REVENDICATIONS

1. Composé comportant au moins un carbone porteur :
- 5 - d'une fonction amine ;
 - d'un radical allylique ou propargylique ;
 - d'un groupe difluorométhylène ;
 et
 - d'un hydrogène ou d'un radical hydrocarboné, avantageusement choisi
 10 parmi ceux qui sont donneurs ou faiblement électroattracteurs ($\sigma_p \leq 0,1$).
2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le nombre de carbones dudit composé est d'au plus 30 atomes de carbone, avantageusement d'au plus 20 atomes de carbone.
- 15 3. Procédé de synthèse d'un composé de formule I



où :

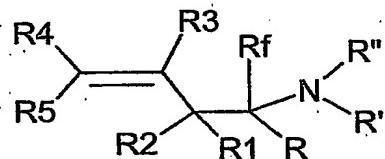
- Rf représente un radical carboné porteur d'un groupe difluorométhyle assurant le lien avec le reste de la molécule, avantageusement d'au plus 20, de préférence d'au plus 10 atomes de carbone ;
- R₁ représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou l'un des radicaux spécifiques spécifié ultérieurement ;
- R₂ représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un radical aryle ;
- R₃ représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné tel que alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un radical aryle, ou forme avec R₄, une double liaison supplémentaire pour transformer le radical allylique en radical propargylique ;
- R₄ représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné, tel que aryle ou alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou, avec R₃, forme une double liaison supplémentaire, pour que la liaison éthylénique devienne acétylénique, permettant de passer d'un radical allylique à un radical propargylique ;

REVENDICATIONS

1. Composé comportant au moins un carbone porteur :
 - d'une fonction amine ;
 - d'un radical allylique ou propargylique ;
 - d'un groupe difluorométhylène ;
 - et
 - d'un hydrogène ou d'un radical hydrocarboné, avantageusement choisi parmi ceux qui sont donneurs ou faiblement électroattracteurs ($\sigma_p \leq 0,1$).

2. Composé selon la revendication 1, caractérisé par le fait que le nombre de carbones dudit composé est d'au plus 30 atomes de carbone, avantageusement d'au plus 20 atomes de carbone.

3. Procédé de synthèse d'un composé de formule I



où :

- Rf représente un radical carboné porteur d'un groupe difluorométhylène assurant le lien ave le reste de la molécule, avantageusement d'au plus 15, de préférence d'au plus 10 atomes de carbone ;
- R₁ représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou l'un des radicaux spécifiques spécifié ultérieurement ;
- R₂ représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un radical aryle ;
- R₃ représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné tel que alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un radical aryle, ou forme avec R₄, une double liaison supplémentaire pour transformer le radical allylique en radical propargylique ;
- R₄ représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné, tel que aryle ou alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou, avec R₃, forme une double liaison supplémentaire, pour que la liaison éthylénique devienne acétylénique, permettant de passer d'un radical allylique à un radical propargylique ;

- R₅ représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné, tel qu'un radical aryle ou un radical alcoyle, y compris aralcoyle de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ;

5 - R₅ et R₄ peuvent être des fractions dudit groupe "Ar" ci-dessus, de manière que R₅ et R₄ ainsi que le carbone qui les porte forment un radical Ar;

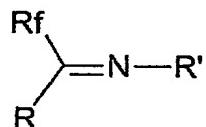
- l'un des R₁, R₂, R₄, R₃ et R₅ pouvant être en outre choisi parmi les fonctions spécifiques trivalentes, nitriles ou acides, éventuellement et de préférence, sous forme estérifiée ;

10 - R' peut être un hydrogène, un groupe protecteur, un aryle ou un alcoyle, y compris aralcoyle ;

- R" est un radical allylique, un hydrogène ou un cation métallique, ou une fraction de cations métalliques, lorsque le métal est polyvalent ; par action d'un organométallique allylique sur une imine porteuse de groupes difluorométhylène.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé par le fait que ledit organométallique est réalisé *in situ*, selon une technique dite Barbier.

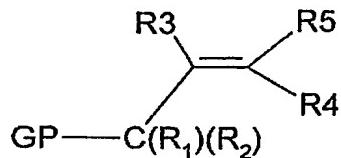
20 5. Procédé selon les revendications 3 et 4, caractérisé par le fait que l'imine est de formule (II) :



où R est choisi parmi les halogènes et parmi les radicaux hydrocarbonés, choisis parmi ceux qui sont donneurs ou faiblement électroattracteurs, et Rf à la même valeur que ci-dessus.

25

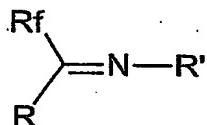
6. Procédé selon les revendications 3 à 5, caractérisé par le fait que le radical allylique dudit organométallique répond à la formule III :



30 7. Procédé selon les revendications 3 à 6, caractérisé par le fait que la réaction est menée dans un solvant aprotique polaire dont l'indice donneur est au moins égal à 10, avantageusement au moins égal à 20.

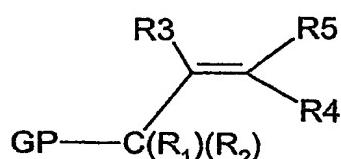
- R₅ représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné, tel qu'un radical aryle ou un radical alcoyle, y compris aralcoyle de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ;
- 5 - R₅ et R₄ peuvent être des fractions dudit groupe "Ar" ci-dessus, de manière que R₅ et R₄ ainsi que le carbone qui les porte forment un radical Ar;
- l'un des R₁, R₂, R₄, R₃ et R₅ pouvant être en outre choisi parmi les fonctions spécifiques trivalentes, nitriles ou acides, éventuellement et de préférence, sous forme estérifiée ;
- 10 - R' peut être un hydrogène, un groupe protecteur, un aryle ou un alcoyle, y compris aralcoyle ;
- R'' est un radical allylique, un hydrogène ou un cation métallique, ou une fraction de cations métalliques, lorsque le métal est polyvalent ;
- 15 par action d'un organométallique allylique sur une imine porteuse de groupes difluorométhylène.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé par le fait que ledit organométallique est réalisé *in situ*, selon une technique dite Barbier,
- 20 5. Procédé selon les revendications 3 et 4, caractérisé par le fait que l'imine est de formule (II) :



où R est choisi parmi les halogènes et parmi les radicaux hydrocarbonés, choisis parmi ceux qui sont donneurs ou faiblement électroattracteurs, et Rf a la même valeur que ci-dessus.

- 25 6. Procédé selon les revendications 3 à 5, caractérisé par le fait que le radical allylique dudit organométallique répond à la formule III :

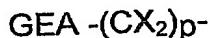


- 30 7. Procédé selon les revendications 3 à 6, caractérisé par le fait que la réaction est menée dans un solvant aprotique polaire dont l'indice donneur est au moins égal à 10, avantageusement au moins égal à 20.

8. Procédé selon les revendications 3 à 7, caractérisé par le fait qu'il comporte en outre une étape de N-allylation, par action d'un dérivé allylique de formule IV sur l'amine libre.

5

9. Procédé selon les revendications 3 à 8, caractérisé par le fait que le groupe Rf répond à la formule ci-après :



où :

- 10 - les X, semblables ou différents, représentent un chlore, un fluor ou un radical de formule $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$, avec n entier au plus égal à 5, de préférence à 2, avec la condition qu'au moins un des X soit fluor, fluor avantageusement porté par le carbone porteur de la liaison ouverte ;
 - p représente un entier au plus égal à 2, c'est-à-dire 1 ou 2 ;
 15 - GEA représente un groupe électroattracteur (c'est-à-dire sigma p supérieur à zéro, avantageusement à 0,1, de préférence à 0,2) dont les éventuelles fonctions sont inertes dans les conditions de la réaction, avantageusement fluor ou un reste perfluoré de formule $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}$, avec n entier au plus égal à 8, avantageusement à 5 ;
 20 le nombre total de carbone de Rf étant avantageusement compris entre 1 et 15, de préférence entre 1 et 10.

- 25 10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé par le fait que le nombre total de carbones du radical Rf est compris entre 1 et 14, avantageusement entre 1 et 10, plus préférentiellement de 1 à 4.
- 30 11. Procédé selon les revendications 9 et 10, caractérisé par le fait que le radical Rf est un radical sensu stricto, c'est-à-dire qu'il répond à la formule $\text{C}_v, \text{F}_{2v+1}$, où v est un entier variant de 1 à 10, avantageusement d'au plus 4, le plus souvent d'au plus 2.
- 35 12. Procédé selon les revendications 9 à 11, caractérisé par le fait que le radical Rf est choisi parmi le radical difluorométhyle (CHF_2) et le radical trifluorométhyle, ce dernier étant préféré.
13. Utilisation comme substrat de métathèse cyclisante des composés de formule (I)

8. Procédé selon les revendications 3 à 7, caractérisé par le fait qu'il comporte en outre une étape de N-allylation, par action d'un dérivé allylique de formule IV sur l'amine libre.

9. Procédé selon les revendications 3 à 8, caractérisé par le fait que le groupe Rf répond à la formule ci-après :

GEA -(CX₂)p-

où :

- les X, semblables ou différents, représentent un chlore, un fluor ou un radical de formule C_nF_{2n+1}, avec n entier au plus égal à 5, de préférence à 2, avec la condition qu'au moins un des X soit fluor, fluor avantageusement porté par le carbone porteur de la liaison ouverte ;

- p représente un entier au plus égal à 2, c'est-à-dire 1 ou 2 ;

- GEA représente un groupe électroattracteur (c'est-à-dire sigma p supérieur à zéro, avantageusement à 0,1, de préférence à 0,2) dont les éventuelles fonctions sont inertes dans les conditions de la réaction, avantageusement fluor ou un reste perfluoré de formule C_nF_{2n+1}, avec n entier au plus égal à 8, avantageusement à 5 ;

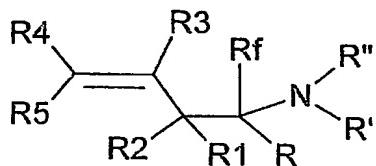
le nombre total de carbone de Rf étant avantageusement compris entre 1 et 15, de préférence entre 1 et 10.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé par le fait que le nombre total de carbones du radical Rf entre 1 et 10, plus préférentiellement de 1 à 4.

11. Procédé selon les revendications 9 et 10, caractérisé par le fait que le radical Rf est un radical sensu stricto, c'est-à-dire qu'il répond à la formule C_v, F_{2v+1}, où v est un entier variant de 1 à 10, avantageusement d'au plus 4, le plus souvent d'au plus 2.

12. Procédé selon les revendications 9 à 11, caractérisé par le fait que le radical Rf est choisi parmi le radical difluorométhyle (CHF₂) et le radical trifluorométhyle, ce dernier étant préféré.

13. Utilisation comme substrat de métathèse cyclisante des composés de formule (I)



où :

- Rf représente un radical carboné porteur d'un groupe difluorométhyle assurant le lien avec le reste de la molécule, avantageusement d'au plus 15, de préférence d'au plus 10 atomes de carbone ;

5 - R₁ représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone où l'un des radicaux spécifiques spécifié ultérieurement ;

- R₂ représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un radical aryle ;

10 - R₃ représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné tel que alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone, ou un radical aryle, ou forme avec R₄ une double liaison supplémentaire pour transformer le radical allylique en radical propargylique ;

- R₄ représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné, tel que aryle ou alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou, avec R₃, forment une double liaison supplémentaire, pour que la liaison éthylénique devienne acétylénique, permettant de passer d'un radical allylique à un radical propargylique ;

15 - R₅ représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné, tel qu'un radical aryle ou un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ;

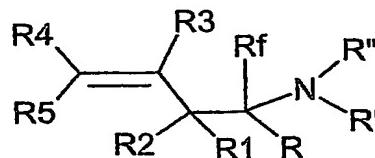
- R₅ et R₄ peuvent être des fractions dudit groupe "Ar" ci-dessus, de manière que R₅ et R₄, ainsi que le carbone qui les porte, forment un radical Ar ;

20 - l'un des R₁, R₂, R₄, R₃ et R₅ pouvant être en outre choisi parmi les fonctions spécifiques trivalentes, nitriles ou acides, éventuellement et de préférence, sous forme estérifiée ;

- R' peut être un hydrogène, un groupe protecteur, un aryle ou un alcoyle, y compris aralcoyle ;

25 - R'' est un radical allylique ou homoallylique.

14. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée par le fait qu'un seul des R' et R'' est un radical homollylique ou allylique.



où :

- Rf représente un radical carboné porteur d'un groupe difluorométhyle assurant le lien avec le reste de la molécule, avantagéusement d'au plus 15, de préférence d'au plus 10 atomes de carbone ;
- 5 - R₁ représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou l'un des radicaux spécifiques spécifié ultérieurement ;
- R₂ représente un hydrogène, un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou un radical aryle ;
- 10 - R₃ représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné tel que alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone, ou un radical aryle, ou forme avec R₄ une double liaison supplémentaire pour transformer le radical allylique en radical propargylique ;
- R₄ représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné, tel que aryle ou alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ou, avec R₃, forment une double liaison supplémentaire, pour que la liaison éthylénique devienne acéténique, permettant de passer d'un radical allylique à un radical propargylique ;
- 15 - R₅ représente un hydrogène ou un radical hydrocarboné, tel qu'un radical aryle ou un radical alcoyle, y compris aralcoyle, de préférence de 1 à 2 atomes de carbone ;
- R₅ et R₄ peuvent être des fractions dudit groupe "Ar" ci-dessus, de manière que R₅ et R₄, ainsi que le carbone qui les porte, forment un radical Ar ;
- 25 - l'un des R₁, R₂, R₄, R₃ et R₅ pouvant être en outre choisi parmi les fonctions spécifiques trivalentes, nitriles ou acides, éventuellement et de préférence, sous forme estérifiée ;
- R' peut être un hydrogène, un groupe protecteur, un aryle ou un alcoyle, y compris aralcoyle ;
- 30 - R'' est un radical allylique ou homoallylique.

14. Utilisation selon la revendication 13, caractérisée par le fait qu'un seul des R' et R'' est un radical homoallylique ou allylique.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11 235'02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> | R 02047 |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | FR 0204725 |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSES AMINES PORTEURS D'AU MOINS UN ALLYLE ET D'UN DIFLUOROMETHYLE ET PROCEDE UTILE A LEUR SYNTHÈSE | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : RHODIA CHIMIE 26, quai Alphonse Le Gallo 92512 BOULOGNE-BILLANCOURT CEDEX FRANCE | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | |
| Nom BONNET-DELPON | |
| Prénoms Danièle | |
| Adresse | Rue 125, rue de la Réunion |
| | Code postal et ville 75020 PARIS |
| Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> | |
| Nom BEGUE | |
| Prénoms Jean-Pierre | |
| Adresse | Rue 15, rue de la Lancette |
| | Code postal et ville 75012 PARIS |
| Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> | |
| Nom LEGROS | |
| Prénoms Julien | |
| Adresse | Rue 47, avenue Foch |
| | Code postal et ville 94100 SAINT-MAUR |
| Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Aubervilliers, le 27 août 2002 François RJCALENS | |
| | |

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2.. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

| | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------|---------------------|
| Vos références pour ce dossier (facultatif) | R 02047 | | |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | FR 0204725 | | |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) COMPOSES AMINES PORTEURS D'AU MOINS UN ALLYLE ET D'UN DIFLUOROMETHYLE ET PROCEDE UTILE A LEUR SYNTHÈSE | | | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : RHODIA CHIMIE 26, quai Alphonse Le Gallo 92512 BOULOGNE-BILLANCOURT CEDEX FRANCE | | | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | | | |
| Nom CROUSSE | | | |
| Prénoms Benoît | | | |
| Adresse | Rue | 3, rue des Vergers | |
| | Code postal et ville | 91370 | VERRIERE-LE-BUISSON |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | | |
| Prénoms | | | |
| Adresse | Rue | | |
| | Code postal et ville | | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| Nom | | | |
| Prénoms | | | |
| Adresse | Rue | | |
| | Code postal et ville | | |
| Société d'appartenance (facultatif) | | | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | | | |
| Aubervilliers, le 27 août 2002 François RICALENS | | | |



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.